Aus der Inneren Abteilung des Stubenrauch-Kreiskrankenhauses
Berlin-Lichterfelde
(Chefarzt: Prof. Dr. med. Retzlaff).

Beitrag zur Frage der praktischen Verwertbarkeit der Bergellschen Diabetesvorstufenreaktion in der Erbforschung des Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Kurt Senst
aus Berlin

Tag der Promotion: 6. Februar 1940

Rudolph Pfau, Buchdruckerei und Verlagsanstalt, Berlin NW 7.

M 441

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z
Referent: Prof. Dr. R e t z l a f f
Korreferent: Prof. Dr. v. B e r g m a n n

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Unter den Erkrankungen, die in erbbiologischer und volksgesundheitlicher Hinsicht von größter Bedeutung sind, nimmt der Diabetes mellitus heute eine wichtige Rolle ein. Daß es sich bei den meisten Fällen von Diabetes mellitus um erbgebundene Erkrankungsfälle handelt, dürfte auf Grund der bisherigen Forschungsergebnisse wohl kaum außer Frage stehen. Es gelang jedoch bisher noch nicht einwandfrei, den Modus des Erbganges in seinen Einzelheiten eingehend zu klären. Ein nicht unwesentliches Hindernis in dieser Hinsicht ist die Tatsache, daß sich die Erkrankung meist erst im fortgeschrittenen Lebensalter zu manifestieren pflegt und es bis jetzt an einer Untersuchungsmethode fehlte, welche es ermöglichte, den Träger einer diabetischen Erbanlage mit annähernder Sicherheit zu erkennen.

Welche Bedeutung es nun hätte, wenn man vermittels einer verhältnismäßig einfach auszuführenden Untersuchungsmethode das Vorhandensein einer diabetischen Erbanlage schon in jungen Jahren erkennen könnte, braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden. Einen neuen Weg in dieser Richtung wiesen F i s c h e r und L e m s e r, welche auf eine Methode zurückgriffen, welche B e r g e l l vor über 25 Jahren angegeben hatte.

B e r g e l l beschäftigte sich damals mit dem Problem der frühzeitigen Erkennung des Diabetes. Er war dabei auf die von ihm sobenannte Kupferlösungsreaktion gekommen, mit der es ihm in verschiedenen Fällen gelang, latente Diabetesfälle als solche zu bestimmen. Sein Ziel damals war zwar, eine Erkennungsmöglichkeit für das Anfangsstadium des Diabetes zu schaffen, um möglichst frühzeitig mit der entsprechenden Therapie einsetzen zu können. Aber auch er wies schon darauf hin, daß bei positivem Ausfall der Reaktion das hereditäre Moment eine nicht unwichtige Rolle spielen könnte.

Die vor einiger Zeit von F i s c h e r und L e m s e r veröffentlichten Versuchsergebnisse mit der Bergellschen Kupferlösungsreaktion ließen die Möglichkeit nicht ausgeschlossen erscheinen, daß in dieser Reaktion eine Handhabe zur Erkennung diabetischer Erbanlagen gegeben sein könnte. Diese Tatsache veranlaßte mich, an dem Material unseres Krankenhauses mit dieser von B e r g e l l angegebenen Reaktion ebenfalls Untersuchungen anzustellen.

Bergell beobachtete bei Kindern von Diabetikern gelegentlich ein erhöhtes Lösungsvermögen für Kupferoxydhydrat, ohne daß Glukose im Harn vorhanden war. Er ging dieser Erscheinung nach und verglich das „Kupferlösungsvermögen", wie er es nannte, der verschiedensten Urine miteinander. Da hochgestellte Urine an und für sich ein größeres Kupferlösungsvermögen zeigten, verdünnte er alle Urine auf ein spezifisches Gewicht von 1012 und verglich ihr Lösungsvermögen.

Der Gang seiner Untersuchungen war folgender: „Der zu untersuchende Urin wird bis auf ein spezifisches Gewicht von genau 1012 verdünnt. Hat er ein tieferes spezifisches Gewicht, so wird er direkt untersucht, nicht etwa eingeengt. 20 ccm des Harns vom spezifischen Gewicht 1012 werden mit 7 ccm 15% Natronlauge versetzt und einmal umgeschüttelt. Darauf werden 3 ccm einer Kupfersulfatlösung, welche 138,78 g $CuSO_4$ im Liter enthält, hinzugefügt und 10 Sekunden kräftig geschüttelt. Dann wird durch ein großporiges Filter filtriert, die ersten 2 ccm weggeschüttet und die alsdann in den nächsten 6 Minuten filtrierende Flüssigkeit in Reagenzgläsern von bestimmter Weite aufgefangen. Der Verfasser fand nun vermittels dieser Reaktion bei den Urinen Gesunder, d. h. bei Nichtdiabetikern bzw. nicht diabetisch Belasteten, daß die Filtrate der Urine bei obiger Reaktion nur geringe Färbung zeigten, also daß sie nur ein geringes Kupferlösungsvermögen hatten.

Voraussetzung für diese Feststellung aber war, daß Morgenurine verwendet wurden, denn bei starker Kohlehydrataufnahme, ebenso wie bei hohem spezifischem Gewicht, trat stärkere Färbung des Filtrates auf.

Der Autor fand nun bei Nachkommen von Diabetikern in 60% der Fälle auffallende Blau- bzw. Blaugrünfärbung des Filtrats. Bei im Kindesalter stehenden Nachkommen von Diabetikern fand er in 80% der Fälle Blaufärbung, das heißt also positives Ergebnis im Sinne des Kupferlösungsvermögens.

Bergell glaubte nun einen Zusammenhang des Ausfalls dieser Reaktion mit dem Kohlehydratstoffwechsel darin zu erblicken, daß mittelstark positive Reaktionen bei Kohlehydratentziehung bzw. -verminderung verschwanden. Bei starkem Ausfall der Reaktion war eine längere und strengere Entziehung von Kohlehydraten notwendig.

Um nun eine Beeinflussung der Reaktion durch Kohlehydrate nach Möglichkeit auszuschließen, verwendete Bergell stets nur Morgenurine, zumal er festgestellt hatte, daß beim Gesunden nach Kohlehydratzufuhr die Reaktion vorübergehend positiv wird. Bei Aufnahme von 30 g Traubenzucker wird die Reaktion in den nächsten Stunden leicht bis mittelstark positiv. Glukose war auch in diesen Urinen nicht zu finden.

Als weiteren Beweis, daß Glukose nicht der Stoff sein kann, welcher den positiven Ausfall der Reaktion bewirkt, führt Bergell an, daß bei Diabetikern, die zuckerfrei eingestellt werden können, die Reaktionen zunächst positiv bleiben, bei weiterer Kohlehydratentziehung auch negativ werden. Er fand weiter, daß in bezug auf die Reaktion negative Urine mit geringen steigenden Traubenzuckermengen von 0,03—0,1% versetzt, ein verhältnismäßig geringes Lösungsvermögen in der Kälte zeigten, wodurch er eindeutig bewiesen zu haben glaubte, daß Traubenzucker nicht der Stoff sei, welcher den positiven Ausfall der Reaktion bewirkte. Beim Vergleich der mit Glukose versetzten Harne mit den „positiven" Harnen hätten letztere mehrere zehntel Prozent Traubenzucker enthalten müssen; es fanden sich aber nur ungefähr 0,05% Glukose.

Bergell schloß weiter bei seiner Suche nach dem den positiven Ausfall der Reaktion bewirkenden Stoff unter anderem Ammoniak, Aminosäuren, Kreatinin etc. aus. Nach entsprechenden Versuchen glaubte er in den Osazonen niederer Aldosen oder Ketosen den entsprechenden Stoff gefunden zu haben. Bei allen Urinen mit stärkerem Ausfall der Reaktion gelang es ihm bei Verarbeitung von 50 ccm Harn, diese Osazone mikroskopisch nachzuweisen. Durch eingehende Elementaranalysen stellte er weiterhin fest, daß es sich bei den Osazonen um solche von Aldosen oder Ketosen handeln mußte und konnte Glukosazone und Pentosazone ausschließen.

Der Verfasser betont weiterhin in seiner Veröffentlichung, daß für die klinische Auswertung die empirische Kupferlösungsreaktion völlig ausreichend sei. Er ist der Ansicht, daß es sich bei positivem Ausfall der Reaktion um Vorstufen des Diabetes handele, was er für bedeutungsvoll für die rechtzeitige Behandlung von beginnendem bzw. noch nicht manifest gewordenem Diabetes hält. Das hereditäre Moment läßt er absichtlich noch außer acht, weist jedoch auf drei Fälle von Diabetikern hin, die lange Zeit zuckerfrei waren, aber eine starke Reaktion zeigten, welche in bezug auf ihre Intensität unab-

hängig von der Kohlehydratzufuhr war. Bei allen drei Patienten bestand Heredität.

Bergell berichtet weiterhin, daß bei allen seinen aglykusorisch eingestellten Patienten die Reaktion als Vorreaktion zur Glykosurie auftritt, indem letztere durch Stärkerwerden der Reaktion gewissermaßen ihr Kommen ankündigt. Umgekehrt geht abfallende Glykosurie in die positive Kupferreaktion über, um schließlich ganz zu verschwinden. Ein Teil der Diabetiker wird zuckerfrei, aber nicht frei von dem erhöhten Kupferlösungsvermögen. Die Reaktion geht nicht parallel der Schwere des Diabetes.

Der Autor weist weiter darauf hin, daß die Reaktion nur quantitativ zu verwerten ist und in erster Linie gegen Gesunde abgrenzt, in zweiter Linie erst gegen Kranke. Es sei auch möglich, daß die Vorstufen des Diabetes ohne Progredienz bestehen können, aber als hereditärer Faktor noch zur Geltung kommen. An Hand von 6 Fällen, bei welchen er mit Sicherheit ein erhöhtes Kupferlösungsvermögen festgestellt hat, glaubt er bewiesen zu haben, daß mit der neuen Reaktion Vorstufen des Diabetes nachzuweisen sind.

Inwieweit es sich hier um hereditäre Momente handelt, will er nicht entscheiden. Für ihn kam es in erster Linie darauf an, die Reaktion als Handhabe für eine rechtzeitige Behandlung des Diabetes im Frühstadium bzw. der Diabetesgefährdeten zu haben, ohne auf eine erbbiologische Fragestellung einzugehen. Er betont aber andrerseits ausdrücklich, daß er zur Bearbeitung dieses Problems durch einige drastische Vererbungsfälle angeregt worden sei. Am Schlusse seiner Arbeit gibt Bergell eine Zusammenfassung, welche hier der Vollständigkeit halber aufgeführt sei:

1. Das Kupferlösungsvermögen des menschlichen Harns ist nicht durch einen geringen Gehalt an Traubenzucker bedingt. Ebenso ist die Reduktionskraft normaler Urine nicht durch Glukose oder allein durch Harnsäure bedingt.

2. Verdünnt man den Harn auf ein spezifisches Gewicht von 1012, so ist bei Personen mit normalem Kohlehydratstoffwechsel das Kupferlösungsvermögen sehr gering, vorausgesetzt, daß mäßige Kohlehydrataufnahme bestand und das spezifische Gewicht im allgemeinen nicht über 1020 hinausging. Bei Kindern ist das Kupferlösungsvermögen zuweilen beträchtlich erhöht.

3. Bei Verwandten von Diabetikern findet sich das Kupferlösungsvermögen in zweidrittel der Fälle gesteigert.

4. Ein Teil dieser Fälle, vorzugsweise die stärksten Reaktionen, sind als Vorstufen des Diabetes zu betrachten.

5. Der das Kupferlösungsvermögen bedingende Stoff scheint den Aldosen oder Ketosen von tieferem Molekulargewicht als Traubenzucker anzugehören.

6. Die Reaktion des erhöhten Kupferlösungsvermögens verschwindet auf Kohlehydratentziehung. Bei erhöhter Kohlehydratzufuhr und Glykosezufuhr wird die Reaktion stärker, und es treten bei den Vorstufen Spuren von Glukose mit auf.

7. Hereditär Belastete mit starker Kupferlösungsreaktion müssen bezüglich ihres Kohlehydratstoffwechsels wie leichte Diabetiker behandelt werden, und es ist anzustreben, daß die Reaktion bei ihnen negativ resp. nur schwach positiv bleibt.

In einer statistischen Aufstellung zeigt Bergell weiterhin das Verhalten der Urine von hereditär Belasteten gegenüber der Kupferlösungsreaktion. Dabei zeigt es sich, daß die Reaktion ganz verschieden ausfällt, d. h. negativ und abgestuft positiv bei den einzelnen Verwandten. Bergell führt 26 positive und 10 negative Fälle an.

Während Bergell, wie oben schon betont, seine Forschungsergebnisse rein im Hinblick auf die klinische Auswertung der Reaktion für die rechtzeitige Thearpie verwendet sehen will, haben in letzter Zeit Fischer und Lemser der Bergellschen Reaktion erneute Beachtung geschenkt und sehen in ihr vielleicht eine Möglichkeit zur Aufdeckung und Erkennung diabetischer Erbanlagen.

Fischer und Lemser nun beschäftigten sich zuerst mit dem Verhalten der Bergellschen Kupferlösungsreaktion bei Kohlehydratbelastungsversuchen „gesunder" Personen. Sie konnten hier ein verschiedenartiges Verhalten gegenüber dem Ausfall der Reaktion feststellen. Bei gleichen Kohlehydratgaben reagierten ein Teil mit relativ stärkerer Reaktion, während bei anderen Probanden keine derartige Reaktion auftrat. Also auch beim gesunden Menschen bestehen gewisse Unterschiede im Verhalten gegenüber der Reaktion.

Bei einem geschätzten Anteil von 0,6% Diabetikern (Homozygoten) würde der Anteil der Heterozygoten etwa 14% betragen, was also bedeuten würde, daß jeder siebente Mensch heterozygoter Träger einer diabetischen Erbanlage wäre.

Die bei sicheren Anlageträgern vorgenommenen Reaktionen ergaben aber, daß das Vorhandensein einer heterozygoten oder homozygoten Anlage nicht direkt festgestellt werden kann. Fischer

und Lemser glauben vielmehr, daß „die Kupferreaktion bestimmte Auswirkungen einer mehr oder weniger sich in dieser Weise manifestierenden Erbanlage auf den Kohlehydratstoffwechsel erfaßt und als ob die Anlagen an sich wegen ihrer Heterogonie in verschiedener Weise auf die Kupferlösungsreaktion ansprechen. In bestimmten Fällen scheine es so auszusehen, als ob sich eine heterozygote Erbanlage in quantitativ geringerer Abstufung der Kupferreaktion äußern könnte."

Bei meinen Untersuchungen an dem Material unseres Krankenhauses hielt ich mich genau an die von Bergell für die Ausführung der Kupferlösungsreaktion angegebenen Vorschriften. Es standen mir insgesamt 350 Fälle zur Verfügung. Darunter befanden sich 54 Diabetiker und 251 Nichtdiabetiker, d. h. Patienten, bei welchen niemals Anzeichen eines Diabetes festgestellt worden waren und die auch selber keine Angaben über etwaiges Vorhandensein von Diabeteserkrankungen in ihrer Familie machen konnten. Außerdem versuchte ich, soweit es aus technischen Gründen möglich war, die Urine der Angehörigen der von mir untersuchten Diabetiker zu erfassen. Die Zahl dieser Urine betrug insgesamt 45. Um bei den hierzu notwendigen Transportgefäßen etwaige Verunreinigungen, in erster Linie mit Kohlehydraten irgendwelcher Herkunft, auszuschalten, stellte ich den Betreffenden zusammen mit einer schriftlichen Anweisung besonders geeignete Transportflaschen zur Verfügung, welche mir an den Besuchstagen abgeliefert wurden.

Bei sämtlichen Versuchen kamen nur Nüchternurine, d. h. die ersten Morgenurine zur Verwendung. Die Auswertung der nach der obigen Methode gewonnenen Untersuchungsergebnisse erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten: Als positiv wurden sämtliche Reaktionen bewertet, welche im Filtrat blaue bzw. grünlich-blaue Färbung, also ein gesteigertes Kupferlösungsvermögen, zeigten, als negativ alle bläulich-grün, grün und sonstig gefärbten Filtrate. Bei ersteren erfolgte eine weitere Einteilung in mittelstarke (+), starke (++), und sehr starke (+++) Färbung des Filtrats. Die nur schwach blauen bzw. grünlich-blauen Reaktionen wurden nicht berücksichtigt und galten als negativ.

Bei diesen Untersuchungen stellte es sich nun heraus, daß von den 54 Diabetikerurinen, das sind in unserem Falle alles Urine von Personen, welche zur Zeit der Untersuchung wegen eines Diabetes stationär behandelt wurden oder welche angaben, daß früher bei ihnen Zucker im Harn festgestellt worden sei, 9 bei negativem Aus-

fall der üblichen Zuckerproben (Nylander und Trommer) ein positives Reaktionsergebnis zeigten (s. Tabelle I). Bei 19 Urinen dagegen war bei ebenfalls negativem Ausfall der Zuckerproben die Reaktion als negativ zu bewerten (s. Tabelle II). Das Ergebnis der restlichen 26 Fälle mit z. T. sehr starkem Kupferlösungsvermögen ist nur als bedingt positiv anzusehen, da bei diesen auch die Zuckerproben positiv ausfielen, und bei Glykosurie sowieso ein stark erhöhtes Kupferlösungsvermögen besteht. Diese Fälle müssen also aus der Beurteilung ausscheiden.

Bei der Gruppe der Diabetiker ergibt sich somit in Prozenten ausgedrückt, daß von den 28 Diabetikern, bei welchen zur Zeit der Untersuchung keine Glykosurie bestand, 32% bezüglich der Reaktion positiv und 68% negativ waren. Also in rund einem Drittel der Fälle konnte trotz negativen Ausfalls der üblichen Zuckerproben mit dieser Reaktion das Bestehen einer Störung im Kohlehydratstoffwechsel festgestellt werden. Daß es sich dabei um latente bzw. aglykusorisch eingestellte Diabetesfälle handelte, konnte auch durch anamnestische Angaben oder frühere Untersuchungsergebnisse bestätigt werden. Zu bemerken ist noch, daß mit zwei Ausnahmen diese Diabetiker seit längerer oder kürzerer Zeit mit Insulin bzw. Zuckerdiät behandelt wurden. Ein besonderer Einfluß der Insulinbehandlung wurde also nicht beobachtet. Es konnte in drei Fällen die von Bergell schon beschriebene Tatsache bestätigt werden, daß bei Glykusorie die Reaktion als Uebergangsreaktion zur Aglykosurie auftreten kann, in unseren Fällen unter Behandlung mit Insulin und der Zuckerdiät.

Die zweite für die Beurteilung der Verwendungsmöglichkeit der Kupferlösungsreaktion ausschlaggebendere und für uns interessantere Gruppe ist die der Belasteten, d. h. derjenigen Personen, in deren Familien Diabetesfälle festgestellt wurden, bei denen selbst aber niemals Anzeichen eines Diabetes bestanden haben. Ich hatte von dieser Gruppe ein Untersuchungsmaterial von insgesamt 45 Fällen zur Verfügung. Es handelte sich in erster Linie um die erwachsenen Anverwandten der bei uns stationär behandelten Diabetiker, in zweiter Linie um sonstige Patienten, welche anamnestische Angaben über Diabetesfälle in der Familie machten.

In 17 dieser Fälle fiel die Kupferlösungsreaktion bei gleichzeitig negativer Zuckerprobe positiv aus (s. Tabelle III). Ein negatives Ergebnis war in 28 Fällen vorhanden (s. Tabelle IV). Prozentual ergibt sich ein Verhältnis von 38% positiven zu 62% negativen Fäl-

len. Im Vergleich zu der Zahl Bergells, welcher bei 60% der Nachkommen von Diabetikern Blau- bzw. Blau-grünfärbung fand, ergibt sich ein Unterschied von rund 20%. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß ich absichtlich einen strengen Maßstab an die Beurteilung des Ausfalls der Reaktion legte und andrerseits auch der Fehler der kleinen Zahl bei beiden Untersuchern eine Rolle spielt.

Zur dritten, ebenfalls sehr wichtigen und aufschlußreichen Untersuchungsgruppe zählen die „Gesunden", wozu nun sämtliche Probanden gehören, bei denen niemals ein Diabetes oder Glykosurie festgestellt wurde und denen selbst auch kein Diabetesfall in ihrer Familie bekannt ist. Es standen mir hier insgesamt 237 Fälle zur Verfügung, welche sich mit wenigen Ausnahmen aus den Patienten unseres Krankenhauses zusammensetzen. Wenn auch bei dieser Gruppe nur wenige positive Untersuchungsergebnisse erwartet werden konnten, so war doch die Zahl von 15 Fällen mit erhöhtem Kupferlösungsvermögen bei 222 negativen Fällen ein recht beachtliches Ergebnis (s. Tabelle V). Anteilsmäßig ergibt sich eine Verteilung von rund 7% positiven zu 93% negativen Fällen. Anders ausgedrückt zeigte also jeder 15. „Gesunde" ein erhöhtes Kupferlösungsvermögen. Unter diesen „Gesunden" findet sich nun zweifellos eine recht beachtliche Zahl von Anlageträgern. Zu dieser Tatsache nun geben Fischer und Lemser mit einem gewissen Vorbehalt an, daß rein rechnerisch bei einem geschätzten Anteil von 0,6% Diabetikern auf die Bevölkerung der Anteil der Heterozygoten etwa 14% betragen würde, was bedeutet, daß jeder 7. „gesunde" Mensch Erbanlageträger sein müßte. Eine ähnliche Zahl kann jedoch, wie auch die beiden Autoren betonen, mit dieser Methode nicht erwartet werden, da die Reaktion nur in einem Teil der Fälle in Erscheinung tritt, wie es auch aus unserem Material bei den Diabetikern und Belasteten hervorgeht. Wenn nun auch der prozentuale Anteil der „Gesunden", welche ein gesteigertes Kupferlösungsvermögen zeigen, nicht der Zahl der tatsächlich vorhandenen Erbanlageträger entspricht, so lassen doch die bei dem Material der Diabetiker und einwandfrei Belasteten gewonnenen Ergebnisse den Rückschluß zu, daß sich unter diesen positiven „Gesunden" ein großer Teil von Anlageträgern befindet.

Der Vollständigkeit halber sei noch eine weitere, vierte Gruppe, angeführt und zwar die der Kinder. Das mir zur Verfügung stehende Material war sehr gering, da in unserem Krankenhaus keine Kinderabteilung besteht. Von den insgesamt 14 diabetisch nicht belasteten

Fällen unter 10 Jahren waren 9 positiv und 5 negativ zu bewerten, was einem Verhältnis von 65% positiven zu 35% negativen Fällen entspricht. Es liegt demnach bei vorsichtiger Beurteilung die Vermutung nahe, daß bei Kindern normalerweise schon ein erhöhtes Kupferlösungsvermögen besteht. Dahingehend dürfte wohl auch die von Bergell gemachte Beobachtung zu erklären sein, daß bei Kindern in einem Fünftel der Fälle und bei im Kindesalter stehenden Nachkommen von Diabetikern in 80% der Fälle ein erhöhtes Kupferlösungsvermögen vorhanden ist. Zu einer sicheren Beurteilung, ob nun tatsächlich bei Kindern schon physiologischerweise eine Erhöhung des Kupferlösungsvermögens vorhanden ist, reicht die Zahl der von mir untersuchten Fälle nicht aus.

Im einzelnen konnte ich bei meinen Untersuchungen noch einige weitere bemerkenswerte Feststellungen treffen. So gibt Bergell in seinen Ausführungen an, daß hochgestellte Urine, also Urine mit spezifischem Gewicht von 1020 und darüber, ein erhöhtes Kupferlösungsvermögen zeigen, als solche von niederem spezifischem Gewicht, was ich jedoch nicht in vollem Umfange bestätigen konnte. So hatten von den Diabetikern und Belasteten zusammengerechnet insgesamt 22 ein höheres spezifisches Gewicht als 1020 (s. Tabellen I—V). Davon waren 13 bei der üblichen Verdünnung auf 1012 bezüglich der Reaktion negativ und nur 9 positiv. Unter den negativen Urinen wurden spezifische Gewichte bis zu 1030 festgestellt. In dieser Richtung noch eindrucksvoller sind die Zahlen bei den Gesunden. Bei insgesamt 90 Urinen mit einem spezifischen Gewicht von 1020 bis 1033 stehen den 4 Fällen mit positiver 86 mit negativer Reaktion gegenüber. Andrerseits finden sich auch unter den Urinen mit positivem Reaktionsausfall mehrere mit einem spezifischen Gewicht unter 1010.

Analog den obigen Ergebnissen konnte auch ein Einfluß des Blutzuckerspiegels auf den Reaktionsausfall nicht beobachtet werden. So waren unter den 19 positiven Diabetikerurinen allein 9, welche einen Blutzuckerspiegel von 120 bis zu 250 mg% aufwiesen. Aus diesen Feststellungen dürfte hervorgehen, daß das spezifische Gewicht einerseits und der Blutzuckerspiegel andrerseits kaum einen Einfluß auf das Reaktionsergebnis haben können, vielmehr, daß dieses unabhängig von den beiden Faktoren ausfällt. Desgleichen konnte auch ein Einfluß saurer oder alkalischer Harnreaktionen nicht beobachtet werden.

Was nun im Hinblick auf die eventuelle Möglichkeit der Erkennung heterozygoter bzw. homozygoter Anlagen mit Hilfe dieser Reaktion besonders wichtig erscheinen muß, ist das Verhalten des Verwandtschaftsgrades beim Ausfall der Reaktion. Bei meinen Untersuchungen konnte ich jedoch keinen ausschlaggebenden Einfluß bei den Urinen der diabetisch Belasteten beobachten.

Unter den 17 Diabetesbelasteten mit positivem Reaktionsausfall waren in deren Familien an Diabetes erkrankt bzw. verstorben bei:

14 ein Elternteil
2 ein Geschwisterteil
1 ein Großelternteil

Unter den 28 Diabetesbelasteten mit negativer Reaktion waren an Diabetes erkrankt bei:

16 ein Elternteil
5 ein Geschwisterteil
2 ein Großelternteil
2 ein Geschwister des erkrankten Elters
2 ein Geschwister- und ein Elternteil
1 ein Geschwister des Vaters des erkrankten Elternteils.

Diese Uebersicht rechtfertigt durchaus die Ansicht Fischers und Lemsers, daß mit der Reaktion das Vorhandensein einer homozygoten oder heterozygoten Erbanlage nicht direkt erfaßt werden kann, vielmehr daß hier noch andere Faktoren eine Rolle spielen müssen und nur in einem Teil der Fälle gesteigertes Kupferlösungvermögen vorhanden ist. So ist es auch zu erklären, daß bei Geschwistern ein Teil negative, der andere Teil positive Reaktion zeigen, wie auch bei Diabetikern ganz verschiedenes Kupferlösungsvermögen vorhanden ist.

Wenn es auch nun vielleicht nicht möglich sein kann, mit dieser Reaktion direkt jedes Vorhandensein einer homozygoten oder heterozygoten Erbanlage festzustellen, so ist aber andrerseits hervorzuheben, daß es durch die Bergellsche Kupferlösungsreaktion gelungen ist, bei einem großen Teil der diabetisch Belasteten und etlichen „Gesunden" zumindestens das Vorhandensein einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels und somit möglicherweise überhaupt das Vorhandensein einer Erbanlage, welche mit dem Diabetes in Zusammenhang steht, festgestellt werden konnte. Daraus ergibt sich

die Möglichkeit, daß mit dieser Reaktion, wenn auch auf indirektem Wege, weitere Erkenntnisse vom Wesen des Erbganges des Diabetes mellitus erschlossen werden können.

In diesem Zusammenhang ist es nicht uninteressant auf die Angaben Then Bergs hinzuweisen, wonach bei den bisherigen Untersuchungsmethoden der Nachweis einer ererbten Minderwertigkeit des Kohlehydratstoffwechsels mit den bis heute zur Verfügung stehenden Mitteln erst vom 43. Lebensjahr ab mit Sicherheit erfolgen kann. Von unseren 32 positiven Fällen haben 14 Belastete und 4 Nichtbelastete das 43. Lebensjahr noch nicht erreicht, was also bedeutet, daß in über der Hälfte der Fälle in z. T. erheblich jüngeren Jahren das Vorhandensein einer Kohlehydratstoffwechselstörung bzw. Minderwertigkeit mit der Kupferlösungsreaktion festgestellt werden konnte (s. Tabelle III und V).

Auf Grund der von mir in dieser Arbeit dargelegten Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse mit der Bergellschen Kupferlösungsreaktion bin ich der Meinung, daß es sich verlohnt, mit dieser Methode weitere Untersuchungen, in erster Linie zweckmäßigerweise Nachprüfungen an Hand von Material anzustellen, welches bisher mit anderen Forschungsmethoden gewonnen werden konnte.

Ohne auf die von Bergell näher eingegangene und von ihm wohl geklärte, rein physiologisch-chemische Seite des den positiven Ausfall bewirkenden Agens, den Osazonen der niederen Ketosen und Aldosen, näher eingegangen zu sein, glaube ich auf Grund meiner Beobachtungen, daß der positive Ausfall dieser Reaktion zumindestens in einem großen Teil der Fälle das Zeichen für eine erbbedingte Störung bzw. Minderwertigkeit des Kohlehydratstoffwechsels ist, welche im Zusammenhang mit der Erkrankung des Diabetes mellitus stehen. Welche Bedeutung die Reaktion für die weitere Erforschung der Erbbiologie des Diabetes und darüber hinaus für die praktische Auswertung in der Rassenhygiene haben kann, dürfte außer Zweifel stehen.

Wenn es mir nun gelungen ist, einen Beitrag dafür zu liefern, daß die Bergellsche Diabetesvorstufenreaktion auf Grund des oben Dargelegten durchaus den Anspruch hat, das Ziel eingehender Forschungen zu sein, glaube ich die mir gestellte Aufgabe erfüllt zu haben.

Tabelle I.

Diabetiker mit positiver Reaktion bei negativem Ausfall der Zuckerprobe (Nylander und Trommer).

	Name	Geschlecht	Alter	Blutzucker	Spez. Gew.	Reaktionsfarbe	Bew.	Diabetes
1.	R.	w.	48	140	1011	blau	+	jetzt festgestellt
2.	K.	w.	73	—	1009	grünblau	+	Altersdiabetes
3.	W.	w.	58	—	1009	blau	+	seit 2 Jahren
4.	K.	w.	57	—	1011	grünblau	+	jetzt festgestellt
5.	T.	m.	60	140	1011	grünblau	+	Altersdiabetes
6.	G.	m.	68	125	1021	grünblau	+	Altersdiabetes
7.	S.	w.	63	230	1019	blau	++	Altersdiabetes
8.	S.	m.	57	180	1013	blau	++	jetzt festgestellt
9.	R.	w.	73	160	1018	grünblau	++	seit 1 Jahr

Blutzucker in mg%. — Spez. Gew. = Spezifisches Gewicht.
Bew. = Bewertung (mittelstark +, stark ++).

Tabelle II.

Diabetiker mit negativer Reaktion bei negativem Ausfall der Zuckerprobe (Nylander und Trommer).

	Name	Geschlecht	Alter	Blutzucker	Spez. Gew.	Reaktionsfarbe	Diabetes
1.	E.	w.	77	156	1009	ganz schwach blau	Altersdiabetes seit 7 Jahren
2.	N.	w.	36	220	1026	schwach blaugrün	hier festgestellt
3.	F.	w.	62	100	1009	schwach blaugrün	jetzt festgestellt (Leber-Ca.)
4.	S.	w.	75	—	1025	grün	Altersdiabetes
5.	L.	w.	76	—	1013	blaßgrün	Altersdiabetes
6.	K.	w.	78	—	1016	bräunlich	Altersdiabetes seit 7 Jahren
7.	L.	m.	62	—	1009	lila	Altersdiabetes jetzt festgestellt
8.	I.	m.	62	—	1010	schwach blaugrün	Altersdiabetes
9.	U.	w.	62	—	1022	schwach blaugrün	Altersdiabetes
10.	S.	w.	70	150	1012	schwach blaugrün	Altersdiabetes
11.	B.	w.	69	250	1016	mittelstark blaugrün	Altersdiabetes (Gangrän)
12.	S.	m.	67	120	1018	farblos	Altersdiabetes seit 2 Jahren
13.	B.	w.	69	144	1021	stark olivgrün	Altersdiabetes (Gelenkrheuma)
14.	K.	w.	63	170	1023	grünlich	Altersdiabetes (Mamma-Ca.)
15.	B.	w.	55	—	1017	schwach grün	Altersdiabetes
16.	K.	w.	58	150	1003	farblos	Altersdiabetes (Gangrän)
17.	D.	w.	46	—	1014	mittelstark bl.grün	jetzt festgestellt
1.8	B.	w.	48	—	1025	mittelstark bl.grün	jetzt festgestellt
19.	L.	w.	55	—	1013	farblos	seit 11 Jahren

Tabelle III.

Urine von Diabetes-Belasteten mit positivem Reaktionsausfall bei negativer Zuckerprobe.

	Name	Geschlecht	Alter	Spez. Gew.	Reaktionsfarbe	Bew.	Diabetes in Familie
1.	W.	m.	14	1005	stark blau	+++	Mutter
2.	W.	w.	12	1015	schwach blau	+	Mutter
3.	N.	w.	36	1013	mittel grünlichblau	++	Mutter (an Coma gest.)
4.	R.	w.	48	1016	schwach grünblau	+	Mutter
5.	S.	m.	37	1023	schwach grünblau	+	Mutter
6.	K.	m.	27	1027	schwach grünblau	+	Mutter
7.	F.	w.	45	1006	schwach blau	+	Schwester
8.	L.	m.	23	1017	schwach grünblau	+	Vater
9.	K.	m.	18	1025	mittel grünlichblau	++	Vater
10.	E.	w.	66	1013	schwach blau	+	Schwester
11.	B.	m.	24	1025	schwach grünlichblau	+	Mutter
12.	B.	m.	17	1021	schwach grünblau	+	Mutter
13.	B.	m.	14	1029	mittel grünlichblau	++	Mutter
14.	R.	m.	15	1029	schwach blau	+	Großvater
15.	T.	m.	30	1020	schwach grünblau	+	Mutter
16.	E.	m.	14	1015	schwach blau	+	Vater
17.	S.	w.	42	1019	stark blau	+++	Vater

Tabelle IV.

Diabetes-Belastete mit negativer Reaktion.

	Name	Geschlecht	Alter	Spez. Gew.	Reaktionsfarbe	Diabetes in Familie
1.	H.	m.	25	1019	schwach grün	Vater, Großtante an D. +
2.	R.	w.	48	1016	schwach bl.grün	Mutter, Bruder an D. +
3.	P.	w.	29	1011	grünlich	Mutter
4.	B.	w.	39	1015	grünlich	Mutter an D. + (Coma)
5.	M.	w.	39	1017	grünlich	Schwester
6.	S.	w.	39	1012	farblos	Mutter
7.	K.	w.	52	1004	farblos	Mutter
8.	R.	w.	38	1009	schwach bl.grün	Mutter
9.	N.	w.	55	1020	schwach grün	Schwester
10.	F.	w.	21	1017	schwach bl.grün	Tante (Muttersschwester)
11.	B.	w.	23	1015	farblos	Mutter, deren Bruder +
12.	E.	w.	33	1025	grün	Mutter an D. +
13.	K.	m.	53	1017	mittel blaugrün	Vater mit 26 J. an D. +
14.	K.	m.	11	1011	ganz schwachblau	Großvat. (Vatersvater) +
15.	K.	w.	48	1012	schwach grün	Mutter an D.+, Schwester
16.	E.	w.	39	1030	schwach grün	Mutter
17.	L.	w.	61	1020	schwach grün	Schwester
18.	T.	w.	61	1022	mittel blaugrün	Schwester
19.	T.	w.	58	1025	grünlich	Schwester
20.	T.	w.	29	1011	schwach grün	Mutter
21.	T.	m.	24	1015	schwach grün	Mutter
22.	M.	w.	45	1005	grünlich	Mutter
23.	S.	w.	37	1008	schwach bl.grün	Vater
24.	S.	w.	42	1015	schwach bl.grün	Vater
25.	A.	m.	18	1028	mittelstark grün	Großvater
26.	A.	m.	18	1015	ganz schwach grünblau	Großvater
27.	A.	w.	47	1010	ganz schwach grünblau	Vater
28.	E.	m.	11	1019	farblos	Vater

Tabelle V.

Nichtdiabetiker (Unbelastete) mit positiver Reaktion bei negativer Zuckerprobe.

	Name	Geschlecht	Spez. Gew.	Reaktionsfarbe	Bew.	Erkrankung
1.	R.	w.	1018	schwach grünblau	+	**Lymph. Leukämie**
2.	K.	w.	1006	schwach grünblau	+	Grav. pyelitis
3.	K.	w.	1020	mittel blau	+ +	Ruhr
4.	I.	w.	1022	mittel grünblau	+ +	Arthritis rheum.
5.	K.	w.	1014	schwach blau	+	Ulcus ventr.
6.	S.	w.	1020	schwach grünblau	+	Endocarditis
7.	R.	w.	1035	schwach grünblau	+	Enteritis
8.	H.	w.	1012	mittel grünblau	+ +	Otitis media
9.	Z.	m.	1011	mittel blau	+ +	Encephalitis
10.	J.	w.	1018	mittel grünblau	+ +	Mastoiditis
11.	K.	m.	1010	schwach blau	+	Hypertonie
12.	J.	w.	1017	mittel grünblau	+ +	Herzschwäche
13.	H.	w.	1020	mittel blau	+ +	Magencarcinom
14.	H.	w.	1026	mittel blau	+ +	Herzschwäche
15.	R.	w.	1030	schwach blau	+	Pruritus vulvae

Tabelle VI.

Kinder mit positiver Reaktion.

Nr.	Name	Spez. Gew.	Reaktionsfarbe	Bew.	Erkrankung
1.	H.	1015	mittel blau	++	Scharlach
2.	R.	1018	schwach blau	+	Scharlach
3.	R.	1016	schwach blau	+	Diphtherie
4.	K.	1013	schwach blau	+	Diphtherie
5.	M.	1015	mittel blau	++	Diphtherie
6.	B.	1032	stark blau	+++	Diphtherie
7.	V.	1016	schwach blau	+	Diphtherie
8.	H.	1026	mittel blau	++	Diphtherie
9.	P.	1025	schwach blau	+	Gonorrhoe

Tabelle VII.

Kinder mit negativer Reaktion.

Nr.	Name	Spez. Gew.	Reaktionsfarbe	Bew.	Erkrankung
1.	P.	1018	ganz schwach blau	–	Otitis media
2.	G.	1013	ganz schwach blau	–	Diphtherie
3.	J.	1015	ganz schwach blau	–	Diphtherie
4.	B.	1015	schwach grünblau	–	Appendicitis
5.	H.	1025	schwach blaugrün	–	Mastoiditis

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. med. Retzlaff für die freundliche Ueberlassung des Themas und des Untersuchungsmaterials, sowie für seine Unterstützung bei meiner Arbeit danken.

Literatur.

Bergell, P.: Vorstufen des Diabetes. Dtsch. med. Wschr. 51, 1914.

Fischer und Lemser: Zur Frage der Erkennungsmöglichkeit heterozygoter und homozygoter Erbanlagen für Diabetes mit Hilfe der Kupfereaktion. Erbarzt Nr. 6, 1938.

Then Berg: Zur Methodik erbbiologischer Forschungen beim Diabetes mellitus. Erbarzt Nr. 4. 1939.

Lebenslauf.

Ich wurde am 21. August 1913 in Berlin als Sohn des Stadtsekretärs Arthur Senst geboren. Nach Besuch der Volksschule und des Leibniz-Gymnasiums in Berlin, an dem ich Michaelis 1931 die Reifeprüfung ablegte, widmete ich mich dem Studium der Medizin. Ich studierte mit Ausnahme eines Ostsemester an der Universität Königsberg an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, wo ich im März 1938 das Aerztliche Staatsexamen mit dem Prädikat Gut bestand. Darauf war ich auf der Inneren und Chirurgischen Abteilung des Stubenrauch-Kreiskrankenhauses in Berlin-Lichterfelde als Medizinalpraktikant tätig. Meine Bestallung als Arzt erhielt ich am 1. April 1939. Gegenwärtig bin ich Hilfsarzt an der Chirurgischen Abteilung des Stubenrauch-Kreiskrankenhauses in Berlin-Lichterfelde.